

LA VIGNETTE DIAGNOSTIQUE DE L'ÉTUDIANT

La dépression est une complication fréquente du lupus érythémateux disséminé : considérations épidémiologiques, pathogéniques et thérapeutiques

B. LEMAIRE (1), D. GERON (2), O. MALAISE (3), J-M. KRZESINSKI (4), M. ANSSEAU (5), G. SCANTAMBURLO (6)

RÉSUMÉ : Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie de système aux conséquences aussi multiples qu'invalidantes. La prévalence des épisodes dépressifs majeurs y est significativement supérieure à celle des sujets sains ou atteints d'autres pathologies inflammatoires. S'il est évident que le statut de maladie chronique au dénouement souvent péjoratif et le nombre de traitements qu'elle impose constituent des facteurs favorisants, il est probable que les mécanismes pathogéniques du LED occasionnent une atteinte cérébrale précipitant une symptomatologie dépressive. Cet article approfondit les liens entre LED et dépression à travers des notions épidémiologiques, étiopathogéniques et thérapeutiques.

MOTS-CLÉS : *Lupus érythémateux disséminé (LED) - Dépression - Lupus neuropsychiatrique*

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie inflammatoire d'origine indéterminée, se déclarant préférentiellement chez les femmes avant 40 ans et dont la pathogénie met en cause des auto-anticorps dirigés contre des constituants du noyau des cellules de l'organisme. Son évolution se fait sur un mode de poussées, rémissions et rechutes spontanées. Des dysfonctions immunitaires, des influences génétiques, hormonales ou environnementales semblent concourir au tropisme neurologique de la pathologie et à ses manifestations psychiatriques.

VIGNETTE CLINIQUE

Notre patiente, âgée de 48 ans, est hospitalisée dans le Service de Psychiatrie suite à une intoxication médicamenteuse volontaire. A l'admission, la symptomatologie est caractérisée par une tristesse de l'humeur, de l'anhédonie, de l'asthénie, un sentiment de culpabilité, un ralentissement

DEPRESSION AS A COMMON COMPLICATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

SUMMARY : Systemic lupus erythematosus (SLE) is an inflammatory disease with multiple and disabling consequences, including the psychological status. The prevalence of major depressive episodes among patients suffering from SLE is significantly higher than in healthy people, or people suffering from other inflammatory diseases. While it is obvious that its chronic disease status with a frequently pejorative ending, as well as the number of treatments it requires, are contributing factors, it is likely that due to its pathogenic mechanisms, SLE causes direct injury to the brain, leading to a depressive symptomatology. Numerous hypotheses are under consideration. We shall review them all, recall a few epidemiologic features, add histology and medical imaging contributions and discuss the importance of setting up a fitting therapy for such patients.

KEYWORDS : *Systemic lupus erythematosus (SLE) - Depression - Neuropsychiatric lupus*

psycho-moteur, des troubles du sommeil et de l'appétit, des perturbations cognitives et des idées noires. Les antécédents psychiatriques sont évocateurs d'un trouble dépressif chronique, débutant en 1987. La même année, un LED est diagnostiqué consécutivement à un syndrome néphrotique. Le bilan biologique initial faisait état d'anticorps anti-nucléaires homogènes à un titre de 1/1.280, avec des anticorps anti-ADN double-brin. Les anticorps anti-phospholipides et l'anticoagulant lupique étaient négatifs. En mars 1998, la patiente présente une thrombophlébite des deux membres supérieurs, nécessitant un traitement par anticoagulants oraux au long cours (Sintrom®). En 2008, elle débute une hémodialyse chronique mais aussi une hépatopathie non cirrhotique secondaire à une péliose médicamenteuse sur azathioprine. Elle sera greffée à partir d'un rein cadavérique début 2010, puis un shunt porto-cave sera placé un peu après pour traiter une ascite réfractaire. Une greffe hépatique améliorera le tableau général et sera réalisée en 2014. De nombreux épisodes d'encéphalopathie ammoniacale se sont, en effet, produits avant cette greffe hépatique. L'histoire a également été marquée par une poussée neurologique sévère du lupus en 2012, objectivée par angio-IRM cérébrale et répondant bien aux corticoïdes intraveineux. A l'admission dans notre service, la patiente ne présente pas d'atteinte articulaire. Une neutropénie

(1) Assistant, Service des Urgences, CHR Citadelle, Liège.

(2) Assistante, Département Universitaire de Médecine Générale, CHU de Liège.

(3) Assistant, Service de Rhumatologie, CHU de Liège.

(4) Professeur ordinaire, Université de Liège. Chef de Service, Service de Néphrologie-Dialyse, Hypertension et Transplantation, CHU de Liège.

(5) Professeur ordinaire, (6) Professeur de Clinique, Université de Liège. Chef de Clinique, Service de Psychiatrie et Unité de Psychoneuroendocrinologie, CHU de Liège.

est relevée, mais elle semble secondaire au traitement (mycophénolate mofetil), plutôt qu'à une poussée de la maladie. Le scanner cérébral montre de multiples plages hypodenses correspondant probablement à des zones d'infarctus anciens. Un épisode d'encéphalopathie hépatique est exclu via le dosage de l'ammoniaque veineux.

QUESTIONS POSÉES

1. Quelles sont les manifestations psychiatriques du LED ?
2. Quels sont mécanismes étiopathogéniques mis en jeu ?
3. Quelles sont les implications thérapeutiques ?

RÉPONSES PROPOSÉES

1. Quelles sont les manifestations psychiatriques du LED ?

Le système nerveux est régulièrement touché en cas de LED. De 14 à 75% des patients rapportent des symptômes pouvant être liés à un lupus neuropsychiatrique. L'American College of Rheumatology distingue dix-neuf syndromes le constituant (tableau I). Parmi ceux-ci, les plus fréquemment observés sont les troubles cognitifs (80%), les céphalées (54%) ainsi que les troubles de l'humeur (44%) dont 90% sont des épisodes dépressifs majeurs (1). Le risque de suicide est supérieur à celui de la population générale. Il est évalué à 10% (2). Il a été démontré qu'en comparaison avec d'autres pathologies chroniques, le LED est associé à une qualité de vie significativement plus mauvaise. La dépression constituerait le prédictif essentiel de cette altération de la qualité de vie,

comme en témoignent les résultats au questionnaire SF-36 dans les diverses études réalisées.

2. Quels sont mécanismes étiopathogéniques mis en jeu ?

L'effet du stress

Au-delà des symptômes visibles du LED (le rash malaire, par exemple), la dépréciation de soi, l'aspect chronique et invalidant de la pathologie, un sentiment de désespoir, la perte d'un emploi ou la détérioration des relations avec l'entourage et l'isolement social constituent des facteurs précipitant la dépression. Ces différents éléments peuvent entraîner un cercle vicieux où la fatigue, les douleurs articulaires et les autres atteintes somatiques du LED sont à l'origine d'une perte d'autonomie croissante (3). D'autre part, au cours d'une maladie chronique, les stratégies de coping (capacité à faire face) altérées face aux situations anxiogènes risquent de précipiter la symptomatologie dépressive. En outre, dans les situations de stress chronique, le cortisol se révèle neurotoxique (5).

L'impact des traitements

La batterie de traitements du LED est aussi variée que l'éventail de ses manifestations cliniques. De nombreuses molécules peuvent être administrées, chacune avec leurs propres effets indésirables, parfois très importants et invalidants. Prescrits de manière assez classique, les corticoïdes ont été spécifiquement mis en cause dans la dépression. Il a été démontré qu'ils inhibent la production du Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), facteur de croissance proche du Nerve Growth Factor (NGF). D'autres molécules ont été incriminées dans la dépression, dont les opioïdes et le mycophénolate mofetil. L'impact des traitements est proportionnel à la dose utilisée et à la durée d'administration (3).

Les lésions cérébrales ischémiques

Dans le lupus neuropsychiatrique, des microinfarctus multifocaux ont été mis en évidence au niveau du parenchyme cérébral (3, 6). De nombreux facteurs contribuent à ces lésions cérébrales ischémiques et jouent un rôle indiscutable dans leur genèse. Citons d'abord les anticorps anti-phospholipides (APL). Pour rappel, leurs deux constituants les plus classiques sont les anticorps anti-cardiolipine (ACL) et l'anticoagulant lupique (LAC). Ils sont responsables de thromboses artérielles et veineuses (LAC > ACL). D'autres auto-anticorps dirigés contre des molécules anticoagulantes, dont

TABLEAU I. LES DIX-NEUF SYNDROMES NEUROPSYCHIATRIQUES ASSOCIÉS AU LED IDENTIFIÉS PAR L'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY
(EN GRAS, LES TROUBLES ASSOCIÉS À LA DÉPRESSION)

Système nerveux périphérique (SNP)	Système nerveux central (SNC)
1. Syndrome de Guillain-Barré	1. Méningite aseptique
2. Troubles neurovégétatifs	2. Maladies cérébro-vasculaires
3. Mononeuropathie	3. Syndromes démyélinisants
4. Myasthénie grave	4. Céphalées
5. Neuropathie crânienne (névrite optique)	5. Troubles des mouvements/Chorée
6. Plexopathie	6. Myélopathie
7. Polyneuropathie	7. Accidents vasculaires cérébraux
	8. Syndrome confusionnel aigu
	9. Troubles anxieux
	10. Troubles cognitifs
	11. Troubles de l'humeur (principalement dépression)
	12. Psychoses

les protéines S et C, la bêta2-glycoprotéine 1 ou l'annexine V, sont également incriminés. Une athérosclérose précoce est de même retrouvée. Elle est d'origine multifactorielle : contexte inflammatoire chronique, dyslipidémie, atteinte rénale (avec hypertension artérielle) ou corticothérapie. Toutefois, la lésion histologique la plus importante dans le lupus neuropsychiatrique est la microangiopathie.

D'autres mécanismes mineurs sont observés comme des lésions de vascularite, des dissections artérielles ou l'endocardite de Libman-Sacks, non infectieuse, associée à des embolies de végétations d'origine rhumatoïde (4, 6).

Les hémorragies intra-crâniennes

Qu'elles soient lobaires, sous-arachnoïdiennes, sous-durales ou épidurales, elles sont plus fréquentes dans cette série de patients. L'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie ou la corticothérapie au long cours ont été associées à de tels phénomènes. Le rôle d'éventuelles thrombocytopénies a également été suggéré (7).

Une dysfonction de la barrière hémato-encéphalique (BHE)

Des études chez l'animal ont suggéré qu'une altération de la BHE serait un facteur important en lien avec le développement du lupus neuropsychiatrique. L'intégrité de la BHE serait altérée par des facteurs environnementaux, comme les infections ou le stress, des ischémies cérébrovasculaires, et l'activation de médiateurs immunitaires par des anticorps ou des cytokines inflammatoires (8).

L'action des auto-anticorps

Plus de 20 auto-anticorps ont pu être associés aux manifestations neuropsychiatriques lupiques (9).

Trois grands types d'auto-anticorps sont considérés comme majeurs dans ces phénomènes :

- Les anticorps anti-NR2: il s'agit d'auto-anticorps anti-DNA qui interagissent avec les sous-unités NR2A et NR2B des récepteurs NMDA et provoquent l'apoptose via l'activation de la voie des caspases-3 (10). Une analogie a été établie entre le taux d'auto-anticorps dans le sérum et dans le liquide céphalo-rachidien et le nombre d'épisodes dépressifs majeurs. Ces anticorps sont également liés aux psychoses et à l'hypomanie. Toutefois aucune relation n'a pu être établie avec les troubles cognitifs (11).
- Les anticorps anti-protéine ribosomiale P: ils sont mis en évidence dans un tiers des cas

en présence d'un lupus neuropsychiatrique. Ils sont responsables d'une apoptose neuronale et semblent accroître le risque ultérieur de psychose (9).

- Les APL, eux, ont été discutés précédemment (3).

L'action des cytokines et chimiokines

Des taux majorés d'interféron-alpha, d'interleukines-6 et -8, au sein du parenchyme cérébral ont été associés à davantage de dépressions et de psychoses (9). L'interleukine-6 a été détectée, en grandes quantités, dans le liquide céphalo-rachidien de ces patients sans qu'une lésion de la BHE ne soit présente, ce qui serait évocateur d'une synthèse *in situ* (11).

L'atteinte de la substance blanche

Quatre types de lésions différentes de la substance blanche sont répertoriées : des lésions ponctuelles, associées à des microinfarctus et à la microangiopathie, des lésions démyélinisantes, une névrite optique ou une myélite transverse dans 1% des LED ou encore une leucoencéphalopathie, souvent due à un œdème et, en général, réversible une fois celui-ci contrôlé (4, 12).

Autres découvertes neuro-anatomiques

Au-delà des lésions ischémiques, hémorragiques et de la substance blanche, des observations frappantes ont été faites sur les noyaux amygdaliens de patients souffrant de LED qui développent une symptomatologie dépressive. Les amygdales apparaissent plus actives, comme l'illustre l'accroissement du métabolisme glucidique à ce niveau, par rapport à des sujets sains. Cette hyperactivité est de mise, non seulement au repos, mais aussi lorsque le patient est exposé à des stimuli identifiés comme négatifs. La taille de ces structures est également réduite (13).

Une diminution de la glie et du rapport glie/neurones, touchant plus spécifiquement le contingent oligodendrocytaire, pourrait être liée aux lésions démyélinisantes. Les oligodendrocytes sont chargés de la synthèse de myéline au niveau du SNC. La communication neuronale au sein des circuits amygdaliens s'en trouverait ainsi perturbée (13). De surcroît, la fonction amygdalienne est altérée par les anticorps anti-NR2. En effet, la concentration en récepteurs NMDA y est particulièrement importante, ce qui en fait une cible particulièrement vulnérable chez les patients atteints de LED. Cette altération est proportionnelle au titre d'anticorps (9). Les amygdales jouent un rôle essentiel dans la gestion des stimuli émotionnels. Leurs connexions

cérébrales sont multiples (hippocampe, cortex pré-frontal et sensoriel, hypothalamus ou striatum).

Chez les patients souffrant de LED, l'hippocampe s'est aussi montré significativement réduit de taille et subit les effets des cellules inflammatoires, des auto-anticorps, des particules du complément ainsi que d'autres molécules pro-inflammatoires. La taille du corps calleux, du cervelet et du cortex cérébral est, au même titre, significativement inférieure à celle des sujets sains (6).

Par ailleurs, les techniques d'imagerie fonctionnelle ont mis en évidence une réduction du débit sanguin régional ainsi que du métabolisme au niveau du cortex cingulaire antérieur et postérieur, du cortex préfrontal, de la région pariétale inférieure et de l'hippocampe (3, 6).

3. Quelles sont les implications thérapeutiques ?

Après avoir mis en lumière la problématique de la dépression chez les patients atteints de LED, il convient de la prévenir si possible, sinon de la traiter au mieux. Le recours à la psychothérapie, associé à un antidépresseur, s'est montré efficace. Il est important de veiller, à l'annonce de la maladie chronique, aux représentations du patient (14), et de s'intéresser aux effets iatrogènes potentiels. Les psychothérapies cognitivo-comportementales, permettant une confrontation aux problèmes et la recherche de solutions («problem solving»), pourraient se révéler très utiles (15). Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) permettraient de diminuer l'inflammation et d'accroître le taux de BDNF (11). Il est à noter que l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques a, dans plusieurs études, entraîné une exacerbation de l'agitation et des symptômes de la lignée psychotique, chez des patients sous corticothérapie chronique (1).

CONCLUSION

La dépression est plus fréquente chez les patients atteints de LED, en comparaison aux autres maladies rhumatismales et aux sujets sains. Si les résultats des diverses études cliniques réalisées suggèrent un rôle direct du LED dans les symptômes dépressifs, il est encore difficile, à ce jour, de le préciser avec certitude. Les mécanismes pathogéniques demeurent encore obscurs et essentiellement faits d'hypothèses, dont l'importance respective reste également à préciser. Toutefois, il est essentiel d'identifier et de traiter la dépression en cas de LED pour améliorer la qualité de vie des patients. Un traitement optimal pourrait diminuer l'activité de la maladie (15).

BIBLIOGRAPHIE

1. Zardi EM, Taccone A, Marigliano B, et al.— Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus : tools for the diagnosis. *Autoimmun Rev*, 2014, **13**, 831-839.
2. Jarpa E, Babul M, Calderon J, et al.— Common mental disorders and psychological distress in systemic lupus erythematosus are not associated with disease activity. *Lupus*, 2011, **20**, 58-66.
3. Szombathyne Meszaros Z, Faraone S.— Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus : a systematic review. *J Clin Psychiatry*, 2012, **73**, 993-1001.
4. Jeltsch-David H, Muller S.— Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus : pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol*, 2014, **10**, 579-596.
5. Scantamburlo G, Scheen AJ.— Le rôle du stress psychosocial dans les maladies complexes. *Rev Med Liège*, 2012, **76**, 234-242.
6. Sarbu N, Alobeidi F, Toledano P, et al.— Brain abnormalities in newly diagnosed neuropsychiatric lupus: Systematic MRI approach and correlation with clinical and laboratory data in a large multicenter cohort. *Autoimmun Rev*, 2015, **14**, 153-159.
7. Cantú-Brito C, Baizabal-Carvallo JF, Alonso-Juárez M, et al.— The clinical significance of microembolic signals in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurol Res*, 2010, **32**, 134-138.
8. Stock AD, Wen J, Putterman C.— Neuropsychiatric Lupus, the Blood Brain Barrier, and the TWEAK/Fn14 Pathway. *Front Immunol*, 2013, **25**, 484.
9. Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, et al.— Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus : a systematic review. *J Neurol*, 2014, **261**, 1706-1714.
10. Fujii T.— Direct and indirect pathogenic roles of autoantibodies in systemic autoimmune diseases. *Allergol Int*, 2014, **63**, 515-522.
11. Morris G, Berk M, Galecki P, et al.— The Neuro-Immune Pathophysiology of Central and Peripheral Fatigue in Systemic Immune-Inflammatory and Neuro-Immune Diseases. *Mol Neurobiol*, 2015, **20**, jan 20 [Epub ahead of print].
12. Kozora E, Filley CM.— Cognitive dysfunction and white matter abnormalities in systemic lupus erythematosus. *J Int Neuropsychol Soc*, 2011, **17**, 385-392.
13. Watson P, Storbeck J, Mattis P, et al.— Cognitive and emotional abnormalities in systemic lupus erythematosus: evidence for amygdala dysfunction. *Neuropsychol Rev*, 2012, **22**, 252-270.
14. Kozora E, Ellison MC, Waxmonsky JA, et al.— Major life stress, coping styles, and social support in relation to psychological distress in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2005, **14**, 363-372.
15. Carr FN, Nicassio PM, Ishimori ML, et al.— Depression predicts self-reported disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2011, **20**, 80-84.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr G. Scantamburlo, Service de Psychiatrie, CHU de Liège. 4000 Liège, Belgique.
Email : gabrielle.scantamburlo@ulg.ac.be